

Synthetische curareartige Verbindungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

Hans Werner Fleisch

von Zürich und Romanshorn

Begutachtet von Prof. Dr. P. Karrer

Zürich 1953
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27

**Synthetische
curareartige Verbindungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

Hans Werner Fleisch

von Zürich und Romanshorn

Begutachtet von Prof. Dr. P. Karrer

Zürich 1953
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

I. Curare	5
II. Synthetische curareartige Verbindungen	7
1. Myanesin	8
2. Dekamethonium	8
3. Flaxedil	9
4. Mytolonchlorid	10
5. Succinylcholinjodid	11
6. Quartäre Ammoniumsalze des Strychnidins, Bruzidins und Neostrychnidins	12
III. Pharmakologische Prüfung der Neostrychnidin- und Bruzidin-Verbindungen auf Curare-Wirksamkeit	14
IV. Experimenteller Teil	16
1. Die quartären Ammoniumsalze des Bruzidins	16
2. Die quartären Ammoniumsalze des Neostrychnidins	18
3. Distrychnidinderivate	19
4. Analysenresultate	20



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Curare

Curare ist die allgemeine Benennung der südamerikanischen Pfeilgifte, die hauptsächlich aus dem mittleren und oberen Orinoco- und Amazonasgebiet (Venezuela, Kolumbien und den anstossenden Teilen von Brasilien und südwest Britisch-Guayana) stammen.

Die ersten Kenntnisse dieser Giftstoffe wurden in Europa durch Sir Walter Raleigh 1596, Alexander von Humbolt, Robert und Richard Schomburgk vermittelt. Claude Bernard zeigte 1844, dass man es weder mit einem Nerven- noch mit einem Muskelgift zu tun hat, sondern dass das Curare die Verbindungsstelle zwischen motorischer Nervenfasern und Muskelfaser, die sogenannte motorische Endplatte, lähmt. Sofern die Vergiftung nicht tödlich ist, erleiden weder die Nerven, noch die Muskeln oder die Nervenendplatte irgendwelche Schäden. Die einzelnen Proben, die der Wissenschaft zugänglich waren, variierten in ihrem botanischen Ursprung und in der chemischen Zusammensetzung sehr stark. Dies erschwerte die physiologischen und klinischen Forschungen sehr.

Im Jahre 1895 brachte Boehm¹ eine Systematik in das Curaregebiet. Er unterschied je nach der Aufbewahrungsweise drei Arten von Curare:

- a) Para-, Tubo- oder Bambus-Curare, in Bambusröhren,
- b) Pot-Curare in Tongefässen,
- c) Calabassen-Curare, in Flaschenkürbissen.

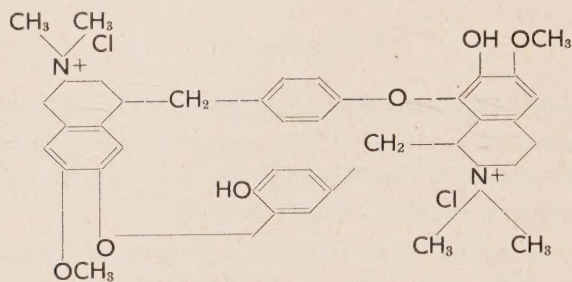
Zuerst war man der Ansicht, dass das Curare aus südamerikanischen Strychnos-Arten hergestellt wird. Später wurde jedoch bewiesen, dass auch Alkaloide der Familie der Menispermaceae in gewissen Curare-Arten enthalten sind.

1935 isolierte King² das erste aktive Alkaloid d-Tubocurarin aus Tubocurare und stellte fest, dass bereits eine Dosis von 0,5 mg/kg eine vollständige Lähmung am Frosch hervorruft. 1943 gelang es Winterstei-

¹) Boehm R. Abhandl. d. kgl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 22, 199 (1895).

²) King H. J. Chem. Soc. 1935, 1381.

ner und Dutcher³ das Alkaloid d-Tubocurarin aus einer einzigen Pflanzenart, *Chondodendron tomentosum* Ruiz und Pavon, einer Lianenart des Amazonas-Gebietes, herzustellen.



α -Tubocurarinchlorid ⁴

Nach Craig⁵ verhindert Curare in der myoneuralen Verbindungsstelle die Uebertragung des Nervenimpulses zum Muskel. Die durch Curare-Vergiftungen hervorgerufenen peripheren Lähmungen äussern sich in einer bestimmten Reihenfolge. Die ersten Anzeichen sind das Sinken der Augenlider, Verlust der Sprache und Lähmung der Halsmuskulatur («Head-drop»)*. Darauf werden die Extremitäten befallen, gefolgt von der Muskulatur des Zwerchfells. Der Tod tritt ein durch Versagen der Atmungsmuskulatur. Die Verbindungen, die eine wahre Curarewirkung hervorrufen, haben keinen Einfluss auf das Herz und das Zentralnervensystem. Die gelähmten Muskeln gehen nach Abklingen der Wirkung in ihren normalen Zustand zurück, ohne irgendwelche Schädigung.

Diese physiologischen Eigenschaften veranlassten die Mediziner, diese Substanzen während den Operationen zur Erschlaffung der Muskulatur und zur Behandlung verschiedener krampfartiger Zustände zu verwenden. Dies ganz besonders, seit es gelang, diese Substanzen in einem solchen Grad der Reinheit herzustellen, dass eine zuverlässige Dosierung möglich war.

*) «Head-drop» wird definiert als die Unmöglichkeit, den Kopf zu heben, wenn er über die Kante einer Platte gelegt wird.

³) Wintersteiner O., and Dutcher J. D. Science 97, 467 (1943).

⁴) Hoppe J. O. Ann. N. Y. Acad. Sci. 54, 395 (1951).

⁵) Craig L. E. Chem. Rev. 42, 287.

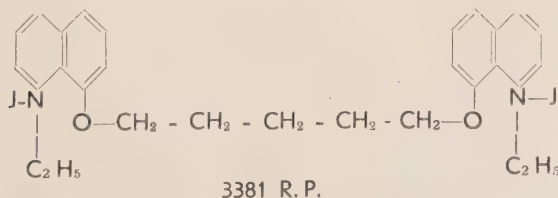
II. Synthetische curareartige Verbindungen *

Es wurde eine grosse Zahl synthetischer Verbindungen geprüft, die physiologisch ähnliche Eigenschaften besitzen, wie die verschiedenen Arten der Indianercurare. Einige dieser Verbindungen liefern einen Block durch Depolarisation der motorischen Endplatte, andere zeigen die klassischen Wirkungen des natürlich vorkommenden d-Tubocurarins, indem sie die Reizschwelle des Muskels für das freigesetzte Azetylcholin erhöhen.

Ein paar der wichtigsten und klinisch wertvollsten synthetischen Verbindungen sollen im folgenden kurz erwähnt werden.

Die ersten Forschungen von Crum-Brown und Fraser⁶ beschrieben die lähmenden Wirkungen der quartären Derivate von Alkaloiden (Sulfate von Methylstrychnin und Methylbuzin).

Die heutige Geschichte der synthetischen curareartigen Verbindungen basiert zur Hauptsache auf Arbeiten von Bovet und seinen Mitarbeitern. 1946 versuchte Bovet⁷, einfachere Verbindungen darzustellen, nach dem Modell des Moleküls von d-Tubocurarin. Er synthetisierte eine Reihe von Bis-Chinolin Derivaten, in welchen die aromatischen Strukturen durch eine Methylenkette mittels Aether-Glieder verbunden waren. Die Verbindung, die in ihrer curarisierenden Wirkung am Säugetier sehr nahe an die der natürlichen Alkaloide heranreichte, war 8'-8''-Dichinolyoxy-1,5-pentan-dijodäthylat (3381 R. P.).



*) Curareartig: Eine Substanz ist curareartig (•Curare-like•), wenn sie die neuromuskuläre Uebertragung blockiert ohne die Erregungsleitung im Nerven und die Aktionspotentiale bei direkter Nervenreizung zu ändern.

⁶) Crum-Brown A., T. R. Fraser, Trans. Roy. Soc. Edinburgh 25, 151. (1869).

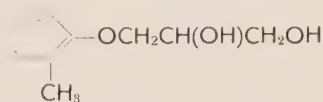
⁷) Bovet D., S. Courvoisier, R. Ducrot und R. Horclois Arch. Inter. Pharmacod. 80, 137 (1949).

Bovet D., S. Courvoisier, R. Ducrot und R. Horclois Compt. rend. Acad. Sci. 223, 597 (1946).

Diese Verbindung wurde auch eine Zeitlang mit Erfolg in der Chirurgie verwendet.

1. Myanesin

Die systematischen Forschungen der pharmakologischen Eigenschaften der α -Glycerinäther durch Berger und Bradley⁸ führten zur Erkenntnis, dass gewisse Verbindungen Lähmungen und muskuläre Reaktionen hervorrufen. Der wirksamste und am wenigsten toxische ist der α -(*o*-Tolyl)glycerinäther⁹.



Myanesin wirkt nicht eigentlich curareähnlich, da es hauptsächlich eine Abschwächung der Rückenmarkreflexe erzeugt. Sehr grosse und beinahe letale Dosen sind nötig, um Lähmungswirkung zu erzielen. Verbindungen vom Myanesintypus sind die einzigen, welche keinen Stickstoff enthalten. Myanesin wurde als therapeutisches Mittel vorgeschlagen, ist aber bereits wieder fallen gelassen worden.

2. Dekamethonium

1948 fanden Barlow und Ing¹⁰ und Paton und Zaimis¹¹, dass auch relativ einfache Verbindungen neuromuskuläre Eigenschaften besitzen. Sie stellten fest, dass die lähmende Wirkung von quartären Ammoniumsalzen verstärkt werden konnte, wenn man zwei quartäre Ammoniumsalzgruppen durch Polymethylenketten verschiedener Längen verband. Die quartären Ammoniumgruppen sind in solchen Verbindungen ungefähr gleichweit voneinander entfernt wie im d-Tubocurarin. Von diesen Ver-

⁸) Berger F. M. and W. Bradley. Brit. J. Pharmacol. 1, 265 (1946).

⁹) Craig L. Chem. Rev. 42, 402 (1948).

¹⁰) Barlow R. B. and H. R. Ing Nature 161, 718 (1948). Brit. J. Pharmacol. 3, 298 (1948).

¹¹) Paton W. D. M. and E. J. Zaimis Nature 162, 810 (1948). Brit. J. Pharmacol. 4, 381 (1949).

Dekamethylen- ω -bis-trimethylammoniumbromid (Dekamethonium oder C₁₀ genannt) ist die wirksamste Verbindung aus einer Reihe homologer Substanzen, die an jedem Ende des Moleküls ein quartäres Stickstoffatom enthalten.

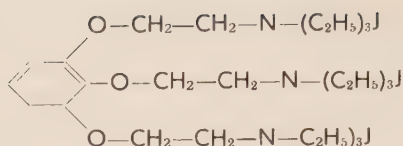
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{Br} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}^+ - \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 - \text{N}^+ \\ \diagup \quad \diagdown \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{Br} \quad \text{CH}_3 \end{array}$$

Dekamethoniumbromid

Die lähmende Dosis von Dekamethonium ist 0,03 mg/kg an der Katze, 0,1 mg/kg am Kaninchen und 0,2 mg/kg beim Hund¹³.

Im Jahre 1947 prüfte Bovet¹⁴ eine weitere Gruppe von synthetischen Curaresubstanzen. Es sind dies die Aether, gebildet von Chinolin und homologen Aminoalkoholen mit Phenolen und Polyphenolen. Unter diesen zeigt das 1,2,3-Tri - (β -triäthyl - ammoniumäthoxy) - benzol-trijodid (Flaxedil) sowohl im Tierexperiment, wie auch in der Klinik bemerkenswerte Anwendbarkeit, besonders wegen seiner konstanten Wirkung und der Abwesenheit von Sekundäreffekten.

14) Bovet D., S. Courvoisier, R. Ducrot et R. Horclois, *Compt. Rend. Acad. Sci.* 224, 1733 (1947). Bovet D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 54, 407 (1951).



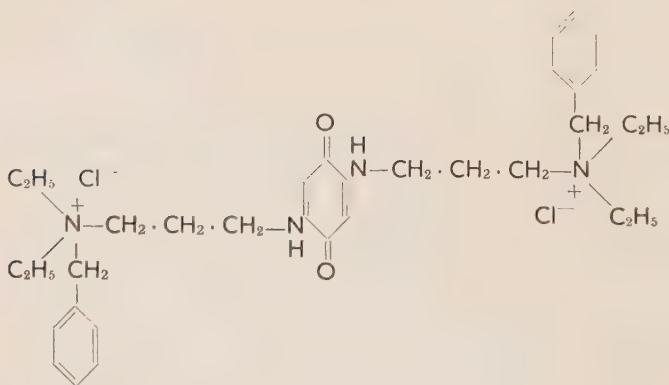
Flaxedil

Nach Riker¹⁵ entspricht bei der Katze die Wirkung von Flaxedil einer äquivalenten Dosis von d-Tubocurarin. Wichtig ist, dass die Atmung ebenfalls zuletzt angegriffen wird. Wie bei andern Verbindungen dieser Art ist der Tod nicht die Folge der allgemeinen Toxizität, sondern er tritt nur ein wegen der Lähmung der Atmungsmuskulatur.

Flaxedil ist nicht sehr aktiv beim Frosch, der erst durch eine Dosis von 10 mg/kg gelähmt wird. Am Kaninchen ist die letale Dosis 0,7 mg/kg intravenös, beziehungsweise 2—3 mg/kg subcutan, was ungefähr $\frac{1}{4}$ der letalen Dosis von d-Tubocurarin entspricht¹⁶.

4. Mytolonchlorid

Im weiteren Verlauf der Forschung nach curareartigen Substanzen wurde 1948 durch Cavallito, Soria und Hoppe¹⁷ ein Benzochinonamin, 2,5-Bis-(3-diäthylaminopropylamino) - benzochinon-bis-benzylchlorid, bezeichnet als Win 2747 oder Mytolonchlorid, synthetisch dargestellt.



¹⁵⁾ Riker W. F., Jr. and W. C. Wescoe. Ann. N. Y. Acad. Sci. 54, 373 (1951).

¹⁶⁾ Bovet D. Ann. N. Y. Acad. Sci. 54, 407 (1951).

¹⁷⁾ Cavallito C. J., A. E. Soria and J. O. Hoppe. J. Am. Chem. Soc. 72, 2661 (1950).

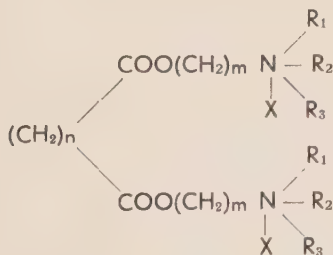
Diese Verbindung ergab einen sehr hohen Grad von Curarewirkung. Diese starke Aktivität kann vielleicht ihre Erklärung darin finden, dass der Abstand zwischen den quartären Stickstoffatomen $14 \text{ \AA}$ beträgt, d. h. ungefähr gleich gross ist wie die Distanz zwischen den Stickstoffatomen im d-Tubocurarinmolekül¹⁸.

Für den klinischen Gebrauch ist Mytolonchlorid ein sehr wirksames Mittel, um Muskeler schlaffungen während den Operationen hervorzurufen. Mytolonchlorid hat keinen schädlichen Einfluss auf Herz und Gefässsystem und blockiert auch die Ganglienzellen des vegetativen Nervensystems nicht.

Beim Kaninchen ist diese Substanz bei Verwendung des Headdrop Testes mehr als fünf mal aktiver als d-Tubocurarin. Die mittlere Dosis, um eine neuromuskuläre Blockade am mit Barbital narkotisierten Hund hervorzurufen, ist ungefähr zwei mal so gross für d-Tubocurarin als für Mytolonchlorid.

5. Succinylcholinjodid

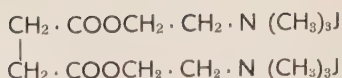
In einer Reihe von Aminoalkoholdiestern der allgemeinen Formel



beobachtete man Curarewirkung. Diese Wirkung hängt von der Anwesenheit von zwei quartären Ammoniumgruppen ab, die durch eine Kette von ungefähr zehn Kohlenstoff- und Sauerstoffatomen getrennt sind. Die aktivste aller dieser Verbindungen ist das Bis-dimethyl-aminoäthyl-succinat-dijodmethylat (Succinylcholinjodid oder Celocurin genannt)¹⁹.

¹⁸⁾ Hoppe J. O. Ann. N. Y. Acad. Sci. 54, 395 (1951).

¹⁹⁾ Bovet D., Ann. N. Y. Acad. Sci. 54, 407 (1951).



Succinylcholinjodid ist sehr wirksam. Die curarisierende Dosis beträgt 0,23 mg/kg am Kaninchen, gegenüber 0,15 mg/kg von d-Tubocurarin²⁰.

Das Charakteristische dieser Substanz ist die kurze Dauer der Wirkung. Aus diesem Grunde verwendet man Succinylcholinjodid dort, wo Muskeler schlaffungen für kurze Zeit benötigt werden. Weder während der Anästhesie noch nach Operationen sind Komplikationen oder giftige Nebenerscheinungen beobachtet worden.

6. Quartäre Ammoniumsalze des Strychnidins, Bruzidins und Neostrychnidins

Die mögliche strukturelle Aehnlichkeit von Strychnin mit den Calabassen-alkaloiden, gab Veranlassung, Verbindungen der quartären Derivate von Strychnin und Strychnidin herzustellen, in der Hoffnung, dass diese Substanzen möglicherweise brauchbar sind.

In Fortsetzung der Arbeiten über Stoffe mit Curarewirkung haben Karrer, Eugster und Waser²¹ eine Reihe von quartären Ammoniumsalzen des Strychnidins und Dehydrostrychnidins hergestellt und auf Curarewirkung geprüft.

Aus dem durch Reduktion von Strychnin ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$) mittels Lithiumaluminiumhydrid erhaltenen Strychnidin ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ON}_2$) wurden das Chlormethylat, Chloräthylat, Chlor-n-propylat, Chlor-n-butylat und Chlorbenzylat dargestellt. Einige dieser Verbindungen erwiesen sich als gut curarewirksam.

In analoger Weise habe ich durch Reduktion von Bruzin ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$) mittels Lithiumaluminiumhydrid aus dem erhaltenen Bruzidin ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$) die folgenden quartären Ammoniumsalze dargestellt:

Bruzidin-jodmethylat	Bruzidin-chlormethylat
Bruzidin-jodäthylat	Bruzidin-chloräthylat
Bruzidin-jodpropylat	Bruzidin-chlorpropylat
	Bruzidin-chlorbenzylat

²⁰) Dardel, S. Thesleff. Acta. Chir. Scandinav. 103, 321 (1952).

²¹) Karrer P., C. H. Eugster und P. Waser, Helv. Chim. Acta 32, 2381 (1949).

Im weiteren wurden auch die quartären Ammoniumsalze des Neostrychnidins ($C_{21}H_{24}ON_2$) synthetisiert.

Das Neostrychnidin wurde durch Behandeln des Strychnins mit Raney-Nickel und anschliessender Reduktion des erhaltenen Neostrychnins mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt. Es wurden die folgenden Salze hergestellt:

Neostrychnidin-jodmethylat	Neostrychnidin-chlormethylat
Neostrychnidin-jodäthylat	Neostrychnidin-chloräthylat
	Neostrychnidin-chlorbenzylat

Um weitere aktive Substanzen zu erhalten, wurden auch einige Distrychnidinderivate hergestellt und auf ihre Curarewirkung geprüft. Die untersuchten Verbindungen sind:

Distrychnidin-dibrom-butenylat
Distrychnidin-dibrom-hexenylat
Distrychnidin-dibrom-oktenylat
Distrychnidin-dibrom-dekenylat

III. Pharmakologische Prüfung der Neostrychnidin- und Bruzidin-Verbindungen auf Curare-Wirksamkeit*

Die Curarewirkung ist bei Kaninchen und Mäusen²² nach der Head-Drop-Methode gut nachweisbar. Kaninchen sind empfindlicher als Mäuse und werden mit kleineren Dosen gelähmt. Die Neostrychnidinsalze sind etwa gleich stark wirksam wie die früher beschriebenen Strychnidinverbindungen²³. Die Bruzidinsalze lähmen etwas schwächer. Die therapeutischen Breiten schwanken zwischen 1,4 und 2,5. Die stärkste bisher beobachtete Paralysewirkung dieser synthetischen Strychninderivate besitzt Neostrychnidin-chlor-äthylat. Tubocurarin ist etwa 1,5—2mal, C-Curarin 10—30 mal aktiver.

Bei Katzen wurden neben der Muskelparalyse die Kreislaufwirkung sowie die Lähmung von Schaltstellen des autonomen Nervensystems verfolgt. Die Curarewirkung ist für diese Tiere etwa 3 mal stärker als bei Kaninchen und bewirkt auch bei einer mittleren Dosis Atemstillstand. Ähnlich wie bei den Strychnidinverbindungen sind meist schon bei kleinen Mengen, die oft unter der minimalen Paralyse-dosis (M. gastrocnemius) liegen, Blutdrucksenkungen zu beobachten. Bei der vollständigen Lähmung senken beinahe sämtliche Substanzen den Blutdruck bedeutend (60—80 mm). Einzig Neostrychnidin-chlor-äthylat macht eine Ausnahme und depressiert nur um 10 mm. Die Blutdruckwirkung kommt zur Hauptsache durch Blockierung der sympathischen Ganglien zustande (Registrierung der Membrana nictitans bei praeganglionärer Sympathicus-Reizung). Die dazu notwendigen Dosen betragen ausser bei Neostrychnidin-chlor-äthylat $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{10}$ der Lähmungsdosis, so dass ganglionäre Schaltstellen vor den neuromuskulären Synapsen blockiert werden und eine Muskellähmung immer von schweren Kreislaufnebenwirkungen begleitet

*) Die pharmakologische Prüfung erfolgte durch Herrn Dr. med. und phil. P. G. Waser, wofür ich ihm bestens danke.

²²) P. Waser, *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta* 8, 342 (1950).

²³) P. Karrer, C. H. Eugster und P. Waser, *Helv. Chim.* 32, 2381 (1949).

ist. Bei Neostrychnidin-chlor-äthylat sind sie gering, da die Lähmungs-dosis so klein ist.

Die Versuchsergebnisse werden in einer pharmakologischen Zeitschrift ausführlich besprochen.

	Kaninchen i. v.		Maus i. v. mg/kg			Ther. Br.
	HD	DML	HD	SL	DML	
d-Tubocurarin-Cl	0,15	0,19	0,07	0,1	0,13	1,3—1,5
C-Curarin I	0,025	0,035	0,03	0,035	0,05	1,4—1,7
Strychnin-Cl-Methylat	3,0	4,2	2,2	3,3	5,0	1,4—2,3
Strychnin-Cl-Benzylat	2,0	2,8	3,0	3,5	6,6	1,4—2,2
Strychnidin-Cl-Methylat	0,8	1,4	2,3	2,9	3,6	1,5—1,7
Strychnidin-J-Methylat	2,0	2,9	1,5	1,8	2,4	1,45—1,6
Strychnidin-Cl-Aethylat	0,45	0,6	1,4	1,7	2,2	1,3—1,6
Strychnidin-Cl-Propylat(n)	1,8	2,5	5,0	8,5	10,0	1,4—2,0
Strychnidin-Cl-Butylat(n)	1,2	1,9	2,2	3,0	4,5	1,6—2,0
Strychnidin-Cl-Benzylat	0,9	1,3	2,2	2,6	3,2	1,4—1,5
Dihydro-Strychnidin-Cl-Methylat	1,6	1,7	2,5	2,6	4,0	1,1—1,6
Dihydro-Strychnidin-Cl-Benzylat	1,4	2,3	2,6	3,0	4,4	1,6—1,7
Neo-Strychnidin-J-Methylat	2,9	7,2	3,0	3,9	5,7	1,9—2,5
Neo-Strychnidin-Cl-Methylat	2,7	4,5	2,5	3,0	3,5	1,4—1,7
Neo-Strychnidin-J-Aethylat	2,6	5,0	2,6	3,3	4,5	1,7—1,9
Neo-Strychnidin-Cl-Aethylat	0,3	0,45	1,0	1,3	1,5	1,5
Neo-Strychnidin-Cl-Benzylat	0,6	1,0	2,0	2,4	2,9	1,5—1,7
Bruzidin-J-Methylat	6,5	10,0	3,0	4,0	5,0	1,6
Bruzidin-Cl-Methylat	4,2	6,3	2,5	3,1	3,5	1,45
Bruzidin-J-Aethylat	8,7	14,0	8,0	10,0	11,0	1,4—1,6
Bruzidin-J-Propylat	5,0	12,0	6,5	8,0	9,0	1,4—2,4
Bruzidin-Cl-Propylat	2,5	4,5	4,5	5,5	6,5	1,5—1,8
Bruzidin-Cl-Benzylat	1,5	3,0	1,5	2,3	3,0	2,0

IV. Experimenteller Teil

I. Die quartären Ammoniumsalze des Bruzidins

a) *Reduktion des Bruzidins*

Analog der Reduktion des Strychnins²⁴ wurden 19,8 g reines, trockenes Bruzin aus einer im Dampf hängenden Hülse extrahiert und zu einer Lösung von 3,6 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ccm Aether zuge tropft. Die Extraktion war in 30 Stunden beendet. Das milchige Reaktionsprodukt wurde sehr vorsichtig zuerst mit Essigester und nachher mit Wasser zersetzt. Bei dieser Zersetzung färbte sich das Reaktionsprodukt langsam rötlich. Man fügte solange Wasser hinzu, bis sich der Niederschlag zusammenballte und die ätherische Lösung klar wurde. Diese hat man dekantiert und den Rückstand 3—4 mal mit Chloroform ausgekocht. Aus den filtrierten und eingedampften Aether- und Chloroformauszügen erhielt man kristallines Rohbruzidin von roter Farbe, das nach dem Umkristallisieren aus Essigester im Vakuum bei 185° schmolz. Um reines Bruzidin zu erhalten, wurde eine kleine Probe zweimal aus abs. Methanol umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle löste man in überschüssigem abs. Methanol und schüttelte die Lösung während einer Stunde mit frischem Raneynickel. Die Lösung wurde im Vakuum unter Stickstoff eingengt und die ausgefallenen Kristalle mit kaltem abs. Methanol und abs. Aether gewaschen. Die über Phosphorpentoxyd getrocknete Substanz schmolz im Vakuum bei 196,5—198,5°.

Nach einer Veröffentlichung von Stephan P. Findley²⁵ ergibt das Reduktionsprodukt des Bruzins mit Lithiumaluminiumhydrid nicht wie man erwartet Bruzidin, sondern ein neues Reduktionsprodukt. Dieses Produkt soll zwei Wasserstoffatome weniger als Bruzidin ($C_{23}H_{28}O_3N_2$) enthalten und wurde deshalb Dehydrobruzidin genannt. Es schmilzt höher als Bruzin (178°) und tiefer als Bruzidin (203°) bei 188—189°.

²⁴) P. Karrer, C. H. Eugster und P. Waser, *Helv. Chim.* 32, 2381 (1949).

²⁵) Stephan P. Findley, *Am. Soc.* 3008 (1951).

Das erhaltene Rohbruzidin, das vor der Reinigung mit Raneynickel bei 185° schmolz, ist wahrscheinlich mit dem von S. P. Findley beschriebenen Dehydrobruzidin identisch.

Analyse des Reduktionsproduktes:

Gefunden	Bruzidin	Dehydrobruzidin
C : 72,14 ⁰ / ₀	C : 72,62 ⁰ / ₀	C : 73,00 ⁰ / ₀
H : 7,43 ⁰ / ₀	H : 7,38 ⁰ / ₀	H : 6,87 ⁰ / ₀
N : 7,50 ⁰ / ₀	N : 7,38 ⁰ / ₀	N : 7,40 ⁰ / ₀

Mikrohydrierung des Reduktionsproduktes:

118 mg der reinsten Substanz wurden in Eisessig gelöst und während 2¹/₂ Stunden mit Platinoxid als Katalysator hydriert. Der Wasserstoffverbrauch betrug 7,4 ccm (in den ersten 20 Minuten wurden 6,9 ccm Wasserstoff aufgenommen). Der theoretische Verbrauch für 118 mg Substanz betrug unter Normalbedingungen 6,9 ccm, während in den 2¹/₂ Stunden unter Normalbedingungen 6,5 ccm Wasserstoff verbraucht wurden.

b) *Bruzidin-chlormethylat*

Das Jodmethylat wurde in Methanol gelöst und mit frischem Silberchlorid geschüttelt. Die durch Einengen der Lösung unter Stickstoff unterhalb 20° und durch Zugabe von Aether erhaltenen Kristalle schmolzen bei 273—275°.

c) *Bruzidin-chloräthylat*

Aus dem Jodäthylat mittels Silberchlorid auf übliche Weise. Smp. 275—277° (unter Zersetzung).

d) *Bruzidin-chlorpropylat*

Ebenfalls aus dem Jodpropylat mit frischem Silberchlorid. Smp. 267° (unter Zersetzung).

e) *Bruzidin-chlorbenzylat*

Durch Versetzen des Bruzidins in Benzol mit überschüssigem Benzylchlorid. Umkristallisieren des nach 24 Stunden erhaltenen Niederschlages aus Alkohol und Aether.

2. Die quartären Ammoniumsalze des Neostrychnidins

a) Darstellung von Neostrychnidin²⁶

Zu 40 g trockenem, pulverisiertem Strychnin und 400 ccm absolutem Xylol fügte man 1 ccm Raneynickel (Org. Synth. 21, 15) hinzu, welches mit trockenem Xylol gewaschen worden war. Das Reaktionsgemisch wurde während 40 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die heiss filtrierte Lösung schied Neostrychnin mit fein verteiltem Nickel aus. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, filtriert und die Lösung mit einem gleichen Volumen Aether versetzt. Dabei kristallisierte reines Neostrychnin aus. Smp. 215° (Lit. Smp. 228°).

Analyse:	C : 74,74%	berechnet:	C : 75,44%
	H : 6,44%		H : 6,58%

b) Reduktion von Neostrychnin

7,5 g reines, trockenes Neostrychnin werden aus einer im Dampf hängenden Hülse mit Aether extrahiert und zu einer Lösung von 1,4 g Lithiumaluminiumhydrid in 110 ccm absolutem Aether zugetropft. Die Extraktion dauert 80—100 Stunden. Darauf wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid unter Kühlung, zuerst mit Essigester und anschliessend mit Wasser, zersetzt. Aether und Essigester werden dekantiert und der Rückstand 3—4 mal mit je 50 ccm Chloroform ausgekocht. Die getrockneten Aether- und Chloroformauszüge verdampft man im Vakuum zur Trockene und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Smp. 209° (Lit. Smp. 202°).

Analyse:	C : 78,94%	berechnet:	C : 78,75%
	H : 7,47%		H : 7,50%
	N : 8,70%		N : 8,75%

c) Neostrychnidin-chlormethylat

Aus dem Jodmethylat, das in Wasser gelöst wird, mittels frischem Silberchlorid. Das Chlormethylat wird in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt.

²⁶) R. N. Chakravarti and Sir. Rob. Robinson, J. chem. Soc. 1947, 78.

d) *Neostrychnidin-chloräthylat*

Ebenfalls aus dem Jodäthylat mittels Silberchlorid. Umkristallisieren aus Alkohol und Aether. Smp. 180—184°.

e) *Neostrychnidin-chlorbenzylat*

Durch Erhitzen des Neostrychnidins mit Benzol und überschüssigem Benzylchlorid im Bombenrohr während 2 Stunden auf 100°. Aufnahme des Rückstandes in Alkohol und Fällen mit Aether. Smp. 170—175°.

3. Distrychnidinderivate

a) *Distrychnidin-(1,4-butenyl)-dibromid*

2 Mol Strychnidin und 1 Mol Tetramethylenbromid werden mit 3,5 ccm Benzol und 1,5 ccm Methanol im Bombenrohr während 5 Stunden auf 120—130° erhitzt. Auskochen des Rückstandes mit Benzol, um unverändertes Strychnidin zu lösen. Umkristallisieren aus absolutem Alkohol. Smp. 240—244° (unter Zersetzung).

b) *Distrychnidin-(1,6-hexenyl)-dibromid*

Ebenfalls durch Umsatz im Bombenrohr in analoger Weise. Umkristallisieren aus absolutem Alkohol. Smp. 230—236° (unter Zersetzung).

c) *Distrychnidin-(1,8-octenyl)-dibromid*

In analoger Weise durch Umsatz im Bombenrohr. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 220—226° (unter Zersetzung).

d) *Distrychnidin-(1,10-decenyl)-dibromid*

Ebenfalls durch Umsatz im Bombenrohr. Umkristallisieren aus absolutem Methanol. Smp. 217—222° (unter Zersetzung).

4. Analysenresultate

	C %		H %		N %		Halogen	
	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
Bruzidin-jodmethylat	54,50	55,17	6,38	5,93	5,49	5,36		
Bruzidin-chlormethylat	63,74	66,89	7,69	7,20	6,54	6,50		
Bruzidin-jodäthylat	54,55	55,97	6,76	6,15	5,44	5,22		
Bruzidin-chloräthylat	63,68	67,49	7,13	7,42	6,76	6,29		
Bruzidin-jodpropylat	53,19	56,72	6,25	6,36	4,83	5,09		
Bruzidin-chlorpropylat	62,70	68,04	7,40	7,63	6,31	6,10		
Bruzidin-chlorbenzylat	68,76	71,07	7,11	6,91	5,84	5,52		
Neostrychnidin-jodmethylat	57,18	57,14	5,85	5,84	5,98	6,06	27,45	27,48
Neostrychnidin-chlormethylat	65,77	71,25	7,55	7,28	7,26	7,55	8,43	9,58
Neostrychnidin-jodäthylat	57,79	57,98	6,19	6,09	6,06	5,88	25,74	26,68
Neostrychnidin-chloräthylat	69,65	71,87	7,60	7,54	9,08	7,28	6,92	9,23
Neostrychnidin-chlorbenzylat	72,69	75,25	7,37	6,94	7,21	6,26	8,15	7,95
Distrychnidin-(1,4-butenyl)-dibromid	61,15	64,48	7,06	6,54	6,53	6,54	19,37	18,69
Distrychnidin-(1,6-hexenyl)-dibromid	62,87	65,15	7,32	6,78	6,05	6,33	17,87	18,09
Distrychnidin-(1,8-octenyl)-dibromid	62,95	65,78	7,29	7,01	5,63	6,14	17,03	17,54
Distrychnidin-(1,10-decenyl)-dibromid	63,10	66,38	7,16	7,23	6,23	5,95	16,58	17,01

Die Kohlenstoff-Bestimmungen ergaben aus unbekannten Gründen meistens unrichtige Werte, während die Wasserstoff-, Stickstoff- und Halogen-Bestimmungen in der Regel mit der Theorie in Uebereinstimmung stehen.

Curriculum vitae

Geboren am 25. September 1924 in Zürich, als Bürger von Zürich und Romanshorn.

6 Jahre Primar- und 2 Jahre Sekundarschule in Zürich. Anschliessend bereitete ich mich an der «Juventus» in Zürich auf die Aufnahmeprüfung für die Eidgenössische Technische Hochschule vor, die ich im Frühjahr 1945 bestand. Nachdem ich dort ein Semester Forstwirtschaft studiert hatte, immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1946 an der Universität Zürich.

Vorlesungen und Praktika besuchte ich bei folgenden Herren Professoren:

Mathematik	Fueter
Zoologie	Hadron, Steiner
Physik	Meyer
Physikalische Chemie	Clusius
Organische Chemie	Karrer, Schmid, Viscontini
Anorganische Chemie	Schwarzenbach

Im Sommer 1950 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Karrer die vorliegende Doktorarbeit über synthetische, curareartige Verbindungen, die ich im Sommersemester 1952 beendigte.

Herrn Prof. Dr. P. Karrer danke ich herzlich für seine Anregungen und Unterstützung, die er mir und meiner Arbeit stets zuteil werden liess.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. et phil. P. G. Waser für die von ihm durchgeführte, pharmakologische Prüfung der synthetisierten Verbindungen.

